

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

555039

(43) 国際公開日
2004 年11 月11 日 (11.11.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/096815 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 513/04, B01D 9/02 // A61K 31/496, A61P 31/04
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/006216
- (22) 国際出願日: 2004 年4 月28 日 (28.04.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2003-124643 2003 年4 月30 日 (30.04.2003) JP
特願2004-006057 2004 年1 月13 日 (13.01.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本新薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6018550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町1 4 番地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 赤井 淳 (AKAI, Jun) [JP/JP]; 〒6170852 京都府長岡京市河陽が丘二丁目5 番地の6 Kyoto (JP). 西田 裕 (NISHIDA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒6101146 京都府京都市西京区大原野西境谷町2-9-9-304 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 清水 尚人, 外 (SHIMIZU, Naoto et al.); 〒6018550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町1 4 番地 日本新薬株式会社 知的財産部 Kyoto (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CRYSTALS OF QUINOLINECARBOXYLIC ACID DERIVATIVE SOLVATE

(54) 発明の名称: キノリンカルボン酸誘導体溶媒和物の結晶

(57) Abstract: The invention aims at providing crystals of 6-fluoro-1-methyl-7-[4-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methyl-1-piperazinyl]-4-oxo-4H-[1,3]thiazeto[3,2-a]quino- line-3-carboxylic acid acetonitrile solvate (compound B) which are useful as an intermediate for producing preferentially III-type crystals of 6-fluoro-1-methyl-7-[4-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl-1-piperazinyl]-4-oxo-4H-[1,3]-Thiazeto[3,2-a]quinoline-3-carboxylic acid (compound A). Compound B can be preferentially crystallized from acetonitrile by controlling the supersaturation concentration, and desolvation of the crystals of compound B can give III-type crystals of compound A.

(57) 要約: 6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1, 3]チアゼト[3, 2-a]キノリン-3-カルボン酸(化合物A)のIII型結晶を優先的に製造するための製造中間体(6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1, 3]チアゼト[3, 2-a]キノリン-3-カルボン酸・アセトニトリル溶媒和物(化合物B)の結晶を提供することを主な目的とする。アセトニトリルを溶媒に用いた結晶化において、過飽和濃度を制御することにより化合物Bの結晶を優先的に晶出させることができる。続いて、該結晶を脱溶媒和させることにより、化合物AのIII型結晶を製造することができる。

WO 2004/096815 A1

明 細 書

キノリンカルボン酸誘導体溶媒和物の結晶

5 技術分野

- 本発明は、6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸（以下、化合物Aという）のアセトニトリル溶媒和物（以下、化合物Bという）の結晶、
- 10 化合物Bの結晶の製造方法、及び、化合物Bの結晶を用いた化合物AのIII型結晶の製造方法に関するものである。

背景技術

- 化合物Aは優れた抗菌活性を有し（例えば、特許文献1参照。）、合成抗菌剤として上市されている。化合物Aには3種類の結晶形（I型、II型、III型）が存在することが知られており、示差走査熱量分析（以下、DSCという）測定における融解温度の高い順にI型、II型、III型と定められている（例えば、非特許文献1参照。）。また、各結晶の溶解性、吸収性、及び、治療効果等を考慮して、III型結晶のものが上市されている（例えば、非特許文献1参照。）。、
- 15 化合物AのI型、II型、III型結晶は、アセトニトリルから結晶化することにより得られることが知られているが、その晶出条件等は不明であり、化合物Bの存在も知られていない（例えば、非特許文献1参照。）。、

特許文献1：特開平1-294680号公報

- 非特許文献1：掛見和郎、外7名、「Prulifloxacinの化学構造、物理的・化学的性質及び安定性」、医薬品研究、1997年、第28巻、第1号、p1-11
- 25

発明の開示

本発明は、主として、優れた薬効薬理作用を有する化合物AのIII型結晶を製造するための原料、及び、その製造方法を提供することを目的とするものであ

る。

従来、化合物AのIII型結晶は、I型やII型結晶と同様、化合物Aのアセトニトリル溶液から直接得られるものと考えられていた。しかし、本発明者らは、該III型結晶はI型やII型結晶のように再結晶により直接得られるものではなく、化合物Bの結晶を脱溶媒和することにより得られるものであるという知見を得た（後述する試験例1～3参照）。本発明者らは、化合物Bの結晶が医薬品（化合物AのIII型結晶）の重要な製造中間体であることを見出した。

また、本発明者らは、化合物Bの結晶を優先的に晶出させる方法について鋭意研究を重ねた結果、過飽和濃度を制御することにより目的を達成することを見出した（後述する試験例1参照）。

総括すると、本発明者らは、アセトニトリルを溶媒に用いた結晶化において、過飽和濃度を制御することにより化合物Bの結晶を優先的に晶出させることができ、続いて、該結晶を脱溶媒和させることにより、化合物AのIII型結晶を製造できることを見出し、本発明を完成した。

15 本発明としては、例えば、

（1）粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも7.3度、14.7度、19.2度、22.3度に回折ピークを示す、化合物Bの結晶、

（2）化合物Aのアセトニトリル溶液から、自然核発生時の過飽和濃度（g/100g）が2.15～2.36になるように制御して結晶化することの特徴とする、化合物Bの結晶を製造する方法、

（3）化合物Aのアセトニトリル溶液から、種晶を接種する時の過飽和濃度（g/100g）が0.41～2.36になるように制御して結晶化することの特徴とする、化合物Bの結晶を製造する方法、

（4）種晶を接種する時の溶液温度が70℃以下である、（3）記載の製造方法を挙げることもできる。

本発明において「自然核」とは、種晶を用いずに結晶化を行う際に自然に発生する結晶核をいう。

本発明において「過飽和濃度：Cx（g/100g）」とは、過飽和状態の度合いをいい、次式により表される。

$$C_x = C - C_s$$

ここで、 C ($\text{g}/100\text{g}$) は、溶媒 100g 中に溶解している化合物 B の質量 (無溶媒和物換算量) を意味する。

C_s ($\text{g}/100\text{g}$) は、自然核が発生するとき、又は、種晶を加えるときの
5 温度下において、溶媒 100g 中に溶解する化合物 B の飽和溶解量 (無溶媒和物換算量) を意味する。

すなわち、 $C_x > 0$ の場合は過飽和状態にあることを表し、 $C_x < 0$ の場合は飽和に達していない状態を表す。

本発明において、「無溶媒和物換算量」とは、化合物 B (溶媒和物) の質量を無
10 溶媒和物に換算した質量をいい、例えば、化合物 B が 502.5g の場合、無溶媒和物換算量では 461.5g となる。

本発明において、「脱溶媒和」とは、溶媒和物中の溶媒を除去することをいう。
例えば、溶媒が水である場合は、水和物を脱水して無水物にすることを例として
挙げることができる。

15

図面の簡単な説明

第 1 図は、化合物 A の I 型結晶の粉末 X 線回折スペクトルチャートを示す。縦軸は強度 (cps) を表し、横軸は回折角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) を表す。

第 2 図は、化合物 A の II 型結晶の粉末 X 線回折スペクトルチャートを示す。
20 縦軸は強度 (cps) を表し、横軸は回折角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) を表す。

第 3 図は、化合物 B の結晶の粉末 X 線回折スペクトルチャートを示す。縦軸は強度 (cps) を表し、横軸は回折角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) を表す。

第 4 図は、化合物 A の III 型結晶の粉末 X 線回折スペクトルチャートを示す。
縦軸は強度 (cps) を表し、横軸は回折角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) を表す。

25

発明を実施するための最良の形態

化合物 B の結晶は、自然核発生時の過飽和濃度 ($\text{g}/100\text{g}$) を $2.15 \sim 2.36$ に設定して、化合物 A のアセトニトリル溶液から結晶化することにより、
化合物 A の I 型又は II 型結晶の生成を抑制しながら製造することができる。

一方、種晶を接種する条件下で結晶化を行う場合、得られる結晶は種晶の結晶形に依存することとなる。従って、自然核発生による結晶化に比べて、種晶を接種する結晶化では、過飽和濃度（ $\text{g}/100\text{g}$ ）が0.41～2.36の状態であつても化合物Bの結晶を製造することができる。加える種晶は、通常用いられている量（0.004 g未満／溶媒100 g）に比べ、多量（0.004 g以上／溶媒100 g）に加える方が好ましい。種晶が少ない場合は、加えた種晶が刺激となって新たな自然核の産生が認められることになるが、多量に加えた場合は、加えた種晶の成長（二次結晶）が優先され、自然核の産生を抑え、化合物AのI型又はII型結晶の混入を極力避けることができる。

- 10 化合物Bの結晶は、溶媒媒介転移を起こすことから、自然核が発生するとき、及び、種晶を加えるときの溶液温度を70℃以下、好ましくは67℃以下、より好ましくは55℃以下に制御する。

- 15 本発明において、「溶媒媒介転移」とは、結晶が溶媒存在下で他の結晶形に転移することをいい、例えば、所定温度下において、化合物Bの結晶が溶媒中で化合物AのI型結晶に転移することをいう。

- 化合物AのIII型結晶は、化合物Bの結晶を脱溶媒和させることにより製造することができる。脱溶媒和は、常法通り、溶媒和物の結晶を乾燥させることにより行うことができるが、80℃以下で減圧下に行うことが好ましい。また、上述の通り、化合物AのIII型結晶は溶媒媒介転移を起こすため、乾燥するときの温度を70℃以下、好ましくは67℃以下、より好ましくは55℃以下に制御する。
- 20

化合物Bの結晶は、より具体的に、例えば次のように製造することができる。

(1) 溶解工程

- 25 化合物Aをアセトニトリルに溶解する。用いる化合物A、及びアセトニトリルの量は、所定の過飽和濃度となるように設定する。該溶解は加熱して行う方が好ましい。加熱温度は特に問わないが、アセトニトリルの沸点付近で行うことが好ましい。また、本工程を窒素、アルゴンなどの不活性ガス気流下に行うことが好ましい。

不溶物を除去するために、該溶液をろ過してもよい。ろ過中の結晶析出を防ぐ

ために、加圧下で加温装置付きろ過器を用いて行う方が好ましい。ろ液に結晶析出が認められる場合には、ろ過後に再加熱して再溶解することができる。

(2) 冷却工程

該溶液を冷却して結晶を析出させる。結晶が析出し始める温度を制御する必要があるため、種晶を加えないで結晶化を行う場合には注意が必要である。結晶析出後の冷却速度は特に問わないが、約0.04℃/分以上で行うのが好ましく、約0.22℃/分以上で行うのがより好ましい。冷却温度（析出結晶を採取するときの温度）は特に問わないが、0～45℃が好ましく、0～25℃がより好ましい。冷却温度到達後の保持時間は特に問わないが、30分以上が好ましく、90分以上がより好ましい。また、本工程を窒素、アルゴンなどの不活性ガス気流下に行うことが好ましい。

(3) 結晶採取工程

析出結晶を、ろ過、遠心分離など公知の手段によって採取し乾燥させることができる。析出結晶の乾燥は、常法により行うことができる。溶媒媒介転移を防ぐため、乾燥時の温度は70℃以下、好ましくは67℃以下、より好ましくは55℃以下に設定する。また、該結晶は、脱溶媒和を起こし易く脱溶媒和物の形成も確認される場合もある。脱溶媒和を防ぐには、常温以下、減圧下で乾燥させることが望ましい。なお、該結晶は化合物AのIII型結晶の原料に用いられるため、特に乾燥させることなく、後述する化合物AのIII型結晶の製造原料に用いられ

(4) 化合物AのIII型結晶の製造方法

化合物AのIII型結晶は、化合物Bの結晶を常法により脱溶媒和させることにより製造することができる。乾燥条件は溶媒和物の結晶から溶媒を除去することができれば特に問わないが、80℃以下、減圧下で乾燥させることが好ましい。また、溶媒媒介転移を防ぐため、乾燥時の温度を70℃以下、より好ましくは67℃以下、更に好ましくは55℃以下で数時間～数十時間乾燥させる。

以下に、参考例、実施例、試験例を掲げて、本発明をさらに詳しく説明する。本発明は、以下の実施例に限定されるものではないことは言うまでもない。

なお、本明細書中において、熱分析（DSC測定、TG測定）は、(株)島津製

作所製の熱流速示差熱量計DSC-50、熱重量測定装置TGA-50、熱分析システムTA-50を用いて、昇温10℃/分で行い、粉末X線回折の測定は、理学電気(株)製の粉末X線回折装置で行った。なお、該装置の測定誤差は±0.2度である。

5

参考例1

6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸(化合物A)のI型結晶
10 特許文献1の記載に基づき、化合物Aを得た。該化合物7.0gをアセトニトリル560gに加熱溶解した。該溶液を徐々に冷却し、溶液の温度が25℃になった時点で種晶としてI型結晶を0.022g加えて結晶化し、化合物AのI型結晶を1.80g得た。該結晶をDSC測定した結果、融解温度(吸熱ピーク)は、213~225℃(分解)であった。

15 非特許文献1では、DSC測定で融解温度が高い順に、I型、II型、III型と規定している。参考例1、参考例2、実施例3で得られた結晶のDSC測定結果を比較したところ、本参考例により得られた結晶は、化合物AのI型結晶に該当した。

得られた結晶の粉末X線回折スペクトルデータを第1図に示す。化合物AのI
20 型結晶は12.5度、16.5度、18.0度、24.0度に特有のピークを示す。

参考例2

6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸(化合物A)のII型結晶
25

特許文献1の記載に基づき、化合物Aを得た。該化合物14.4gをアセトニトリル560gに加熱溶解した。該溶液を徐々に冷却し、溶液の温度が25℃に

なった時点で種晶としてI I型結晶を0.02g加えて結晶化し、化合物AのI I型結晶を10.8g得た。該結晶をDSC測定した結果、融解温度（吸熱ピーク）は179～189℃（I型結晶に転移）、及び、213～225℃（分解）であった。

- 5 参考例1、参考例2、実施例3で得られた結晶のDSC測定結果を比較したところ、本参考例により得られた結晶は、化合物AのI I型結晶に該当した。

得られた結晶の粉末X線回折スペクトルデータを第2図に示す。化合物AのI I型結晶は9.9度、18.0度、20.3度、24.6度に特有のピークを示す。

10

実施例1

6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸・アセトニトリル溶媒和

- 15 物（化合物B）の結晶

特許文献1の記載に基づき、化合物Aを得た。該化合物15.0gをアセトニトリル560gに加熱溶解し、種晶を加えずに結晶化を行い、化合物Bの結晶を無溶媒和物換算量で11.99g得た。該結晶をDSC測定した結果、融解温度（吸熱ピーク）は常温～130℃（脱溶媒和）、134～149℃（転移）、及び、213～225℃（分解）であった。

20

①DSC測定、及び、TG測定した結果、脱溶媒和したときの質量減少量が化合物A1分子につきアセトニトリル1分子が溶媒和していることを示しており、質量減少後の結晶を粉末X線回折分析すると化合物AのI I I型結晶のスペクトルと同一のチャートが得られ、②化合物AのI I I型結晶をアセトニトリルの飽和蒸気中に放置した後にその結晶を粉末X線回折測定すると、実施例1の結晶のスペクトルデータと一致した。また、③十分に乾燥して付着溶媒を完全に排除した結晶をガスクロマトグラフィーにて測定した結果、アセトニトリルを検出したこと、さらに、④結晶化にはアセトニトリル以外の溶媒は用いていないことなどから、実施例1で得られた結晶は、化合物Aのアセトニトリル溶媒和物（化合物

25

B)であることが判明した。

得られた結晶の粉末X線回折スペクトルデータを第3図に示す。化合物Bの結晶は、7.3度、12.6度、14.7度、16.5度、19.2度、22.3度、25.8度に特有のピークを示す。特に、7.3度、14.7度、19.2度、22.3度のピークが特徴的である。

実施例2

6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸・アセトニトリル溶媒和物(化合物B)の結晶

特許文献1の記載に基づき、化合物Aを得た。該化合物3.93gをアセトニトリル561.5gに加熱溶解した。該溶液を徐々に冷却し、溶液の温度が25℃になった時点で種晶として化合物Bを無溶媒和物換算で0.449g加えて結晶化し、化合物Bの結晶を無溶媒和物換算量で0.70g得た。物性値(DSC測定値及びX線回折測定値)は、実施例1で得られた結晶と一致した。

実施例3

6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボン酸(化合物A)のIII型結晶

化合物Bの結晶9.8gを、50℃で、減圧下(20mmHg)で24時間乾燥し、脱溶媒和した(収量9.0g)。該結晶をDSC測定した結果、融解温度(吸熱ピーク)は134~149℃(転移)、及び、213~225℃(分解)であった。

参考例1、参考例2、実施例3で得られた結晶のDSC測定結果を比較したところ、本参考例により得られた結晶は、化合物AのIII型結晶に該当する。

得られた粉末X線回折スペクトルデータを第4図に示す。化合物Bの結晶は、

7. 5度、8. 1度、13. 7度、17. 5度、26. 1度に特有のピークを示す。本スペクトルチャートは、非特許文献1における化合物AのIII型結晶のX線回折スペクトルと一致した。

5 試験例1 結晶化において過飽和濃度が及ぼす影響

所定量の化合物Aを所定量のアセトニトリルに溶解し、種々の過飽和濃度で結晶化を行い、得られた結晶を粉末X線回折測定装置で測定した。その結果を表1に示す。

表 1

仕込濃度 (C)	種晶	自然核発生時、 又は接種時の温度 (°C)	自然核発生時、又は 接種時の溶解度 (C s)	過飽和濃度 (C x)	析出した結晶形
2.14	なし	25	0.29	1.85	B+I
2.44	なし	25	0.29	2.15	B
2.40	なし	17	0.19	2.21	B
2.40	なし	14.3	0.16	2.24	B
2.68	なし	27	0.32	2.36	B
3.66	なし	0	0.07	3.59	II
2.32	III	50	1.00	1.32	B+I
1.80	III	25	0.29	1.51	B+I
1.89	III	25	0.29	1.60	B
2.00	III	25	0.29	1.71	B
2.14	III	25	0.29	1.85	B
2.21	III	25	0.29	1.92	B
2.39	III	30	0.38	2.01	B
2.41	III	25	0.29	2.12	B
2.68	III	25	0.29	2.39	B
2.73	III	25	0.29	2.44	B
2.36	B	70	2.36	0.00	B+I
0.70	B	25	0.29	0.41	B
2.36	B	65	1.92	0.44	B
1.34	B	45	0.79	0.55	B
1.07	B	30	0.38	0.69	B
1.61	B	45	0.79	0.82	B
1.25	B	25	0.29	0.96	B
1.43	B	30	0.38	1.05	B
2.36	B	55	1.25	1.11	B
1.52	B	25	0.29	1.23	B
1.75	B	30	0.38	1.37	B
1.75	B	25	0.29	1.46	B
2.36	B	45	0.79	1.57	B
1.96	B	25	0.29	1.67	B
2.10	B	30	0.38	1.72	B
2.14	B	25	0.29	1.85	B
2.36	B	30	0.38	1.98	B
2.36	B	25	0.29	2.07	B
2.41	B	25	0.29	2.12	B

表1中、Iは化合物AのI型結晶、IIは化合物AのII型結晶、IIIは化合物AのIII型結晶、Bは化合物Bの結晶を表す。

表1に示す通り、自然核発生による結晶化のみならず、化合物AのIII型結晶を種晶として接種した場合であっても、化合物AのIII型結晶は得られず、
5 得られたのは、化合物AのI型、II型及び化合物Bの結晶のみであった。従って、化合物AのIII型結晶は、再結晶により直接得られないことが判明した。

また、種晶なしの場合は、自然核発生時の過飽和濃度 (g/100g) が2.15~2.36のときに化合物Bの結晶が得られたが、この範囲より高濃度のときは化合物AのII型結晶、低濃度のときは化合物AのI型結晶の混入が見られた。
10

また、化合物Bの結晶を種晶として加えた場合は、接種時の過飽和濃度 (g/100g) が0.41~2.12のときにおいても化合物Bの結晶が得られた。これは、種晶を加えることによって他の結晶核 (化合物AのI型結晶) の産生が抑制されることにより、化合物Bの結晶が優先的に晶出したためと考えられる。
15

試験例2 化合物Bの結晶の脱溶媒和物

化合物Bの結晶を、80℃で24時間減圧乾燥することにより脱溶媒和し、得られた結晶を粉末X線回折測定装置で測定した。その結果、得られた結晶の物性値は、実施例3で得られた結晶のスペクトルと一致した。従って、化合物Bの結晶を脱溶媒和することにより、化合物AのIII型結晶が得られることが分かった。
20

試験例3 結晶化溶媒についての検討

- (1) 化合物A 50mgに3mlの溶媒を加え、溶解するか否かを検討した。
25 (2) 化合物Aの溶媒中における安定性を調べるべく、化合物Aに2倍容量 (溶媒容積 (ml) / 溶質重量 (g)) の溶媒を加え、50℃で1000分間保持後、高速液体クロマトグラフィーにて該化合物の安定性を検討した。

上記(1)の結果は表2中*1の欄に、上記(2)の結果は表2中*2の欄に示す。

表 2

溶媒	溶解性 (* 1)	化学的安定性 (* 2)
アセトニトリル	○	○
石油エーテル	×	—
リグロイン	×	—
ヘキサン	×	—
ベンゼン	×	—
ヘプタン	×	—
メチルシクロヘキサン	×	—
トルエン	×	—
キシレン	×	—
p-シメン	×	—
四塩化炭素	×	—
クロロホルム	×	—
トリクロロエチレン	×	—
テトラクロロエチレン	×	—
ジイソプロピルエーテル	×	—
テトラヒドロフラン	×	—
ジオキサン	×	—
ジブチルエーテル	×	—
ジフェニルエーテル	×	—
酢酸エチル	×	—
酢酸メチル	×	—
酢酸イソプロピル	×	—
アセトン	×	—
メチルエチルケトン	×	—
エタノール	×	—
メタノール	×	×
2-プロパノール	×	—
イソブチルアルコール	×	—
1-ブタノール	×	—
グリセリン	×	—
クレゾール	×	—
ホルムアミド	×	—
ピリジン	△	—
ニトロメタン	△	—
クロロアセトニトリル	△	—
N,N-ジメチルホルムアミド	△	—
ギ酸	△	×
酢酸	△	×
アニリン	△	×
2-エトキシエタノール	○	×
フェノール	○	×
無水酢酸	○	×

- 表2の*1欄中、○は沸点が130℃以上の溶媒の場合には130℃で化合物Aが溶解するもの、沸点が130℃以下の溶媒の場合にはその沸点で化合物Aが溶解するもの（結晶化溶媒として適当と思われる溶媒）を示し、△は常温で化合物Aが溶解するもの（結晶化溶媒として可能性のある溶媒）を示し、×は沸点が
- 5 130℃以上の溶媒の場合には130℃で化合物Aが溶解しないもの、沸点が130℃以下の溶媒の場合にはその沸点で化合物Aが溶解しないもの（結晶化溶媒として不適当な溶媒）を示す。また、表2の*2欄中、○は化合物A以外のピークがなかったもの（分解物なし）を示し、×は化合物A以外のピークがあったもの（分解物あり）を示し、－は未試験を示す。
- 10 表2の*1欄に示す通り、化合物Bの結晶化に用いることができる可能性のある溶媒は、アセトニトリル以外には、ピリジン、ニトロメタン、クロロアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ギ酸、酢酸、アニリンの7種であった。しかし、ギ酸、酢酸、アニリンの3種の溶媒中では、化合物Aの分解物が認められたため、上記3種の溶媒は、結晶化溶媒として不適当である。
- 15 そこで、他の4種の溶媒を用いて、所定量の溶媒中に所定量の化合物Aを加え、78℃以上に昇温して溶解させた後、25℃まで冷却した。析出した結晶をろ別し、粉末X線回折測定装置で測定した。その結果を表3に示す。

表3

20

溶媒	仕込量		結晶形
	溶質量(g)	溶媒量(mL)	
ピリジン	4	67	I
ニトロメタン	3	50	II
クロロアセトニトリル	1	5	I
N,N-ジメチルホルムアミド	6	50	I

表3中、Iは化合物AのI型結晶、IIは化合物AのII型結晶を表す。

表3に示す通り、検討した4溶媒では、化合物AのI型、II型結晶以外の結晶は得られなかった。

25

試験例 4 溶媒媒介転移についての検討

所定温度における飽和濃度以上となる量の化合物Bの結晶をアセトニトリルに加え（加えた結晶が全部溶解せず、結晶が存在する状態）、30分間攪拌した後に該結晶をろ取し、粉末X線回折測定装置で測定した。その結果を表4に示す。

5

表 4

温度 (°C)	結晶形
25	変化なし
40	変化なし
55	変化なし
67	変化なし
80	化合物AのI型結晶が混入

表4に示す通り、67°C以下では、化合物Bの結晶から他の結晶への転移はみ
10 られなかったが、80°Cにおいては、化合物Bの結晶の一部が、化合物AのI型結晶に転移することが分かった。

従って、化合物Bの結晶は、極力70°C以上のアセトニトリル中に存在させないように結晶化の条件を設定した方が好ましいと考えられる。

15 産業上の利用可能性

本発明にかかる化合物Bの結晶は、化合物AのIII型結晶を製造するための重要な中間体である。化合物Bの結晶を製造することにより、化合物AのIII型結晶を優先的に製造することができる。

また、化合物Bの結晶は、過飽和濃度を制御することにより製造することが可能であるので、かかる製法は、高品質の医薬品原末（化合物AのIII型結晶）
20 を提供するための優れた方法である。

請求の範囲

1. 粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも7. 3度、14. 7度、19. 2度、22. 3度に回折ピークを示す、6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1, 3]チアゼト[3, 2-a]キノリン-3-カルボン酸・アセトニトリル溶媒和物の結晶。

2. 粉末X線回折スペクトルにおいて、少なくとも7. 3度、12. 6度、14. 7度、16. 5度、19. 2度、22. 3度、25. 8度に回折ピークを示す、請求項1記載の結晶。

3. 6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1, 3]チアゼト[3, 2-a]キノリン-3-カルボン酸のアセトニトリル溶液から、自然核発生時の過飽和濃度(g/100g)が2. 15~2. 36になるように制御して結晶化することを特徴とする、6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1, 3]チアゼト[3, 2-a]キノリン-3-カルボン酸・アセトニトリル溶媒和物の結晶を製造する方法。

4. 6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1, 3]チアゼト[3, 2-a]キノリン-3-カルボン酸のアセトニトリル溶液から、種晶を接種する時の過飽和濃度(g/100g)が0. 41~2. 36になるように制御して結晶化することを特徴とする、6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1, 3]チアゼト[3, 2-a]キノリン-3-カルボン酸・アセトニトリル溶媒和物の結晶を製造する方法。

5. 種晶を接種する時の溶液温度が70℃以下である、請求項4記載の

製造方法。

6. 6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1, 3]チアゼト[3, 2-a]キノリン-3-カルボン酸・アセト
- 5 ニトリル溶媒和物の結晶を脱溶媒和させることを特徴とする、6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1, 3]チアゼト[3, 2-a]キノリン-3-カルボン酸のIII型結晶を製造する方法。

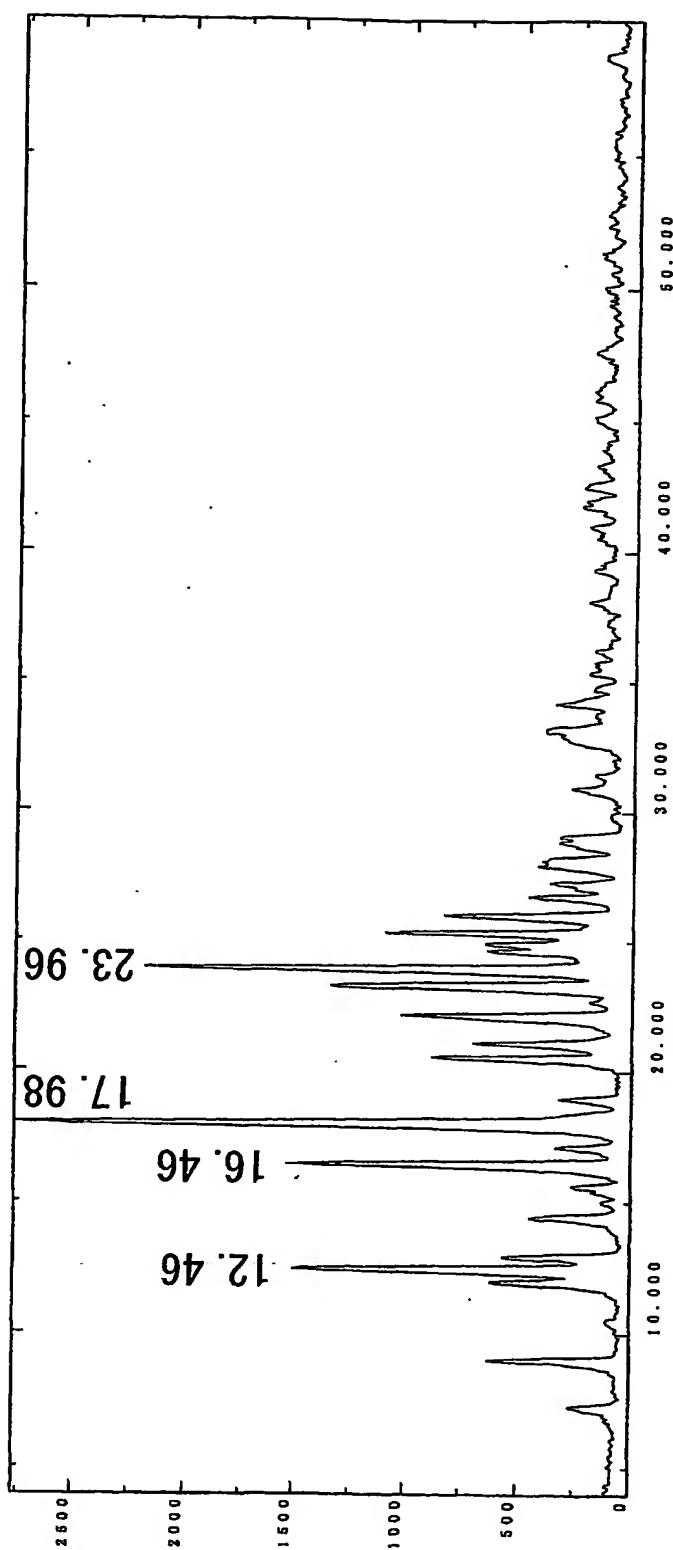
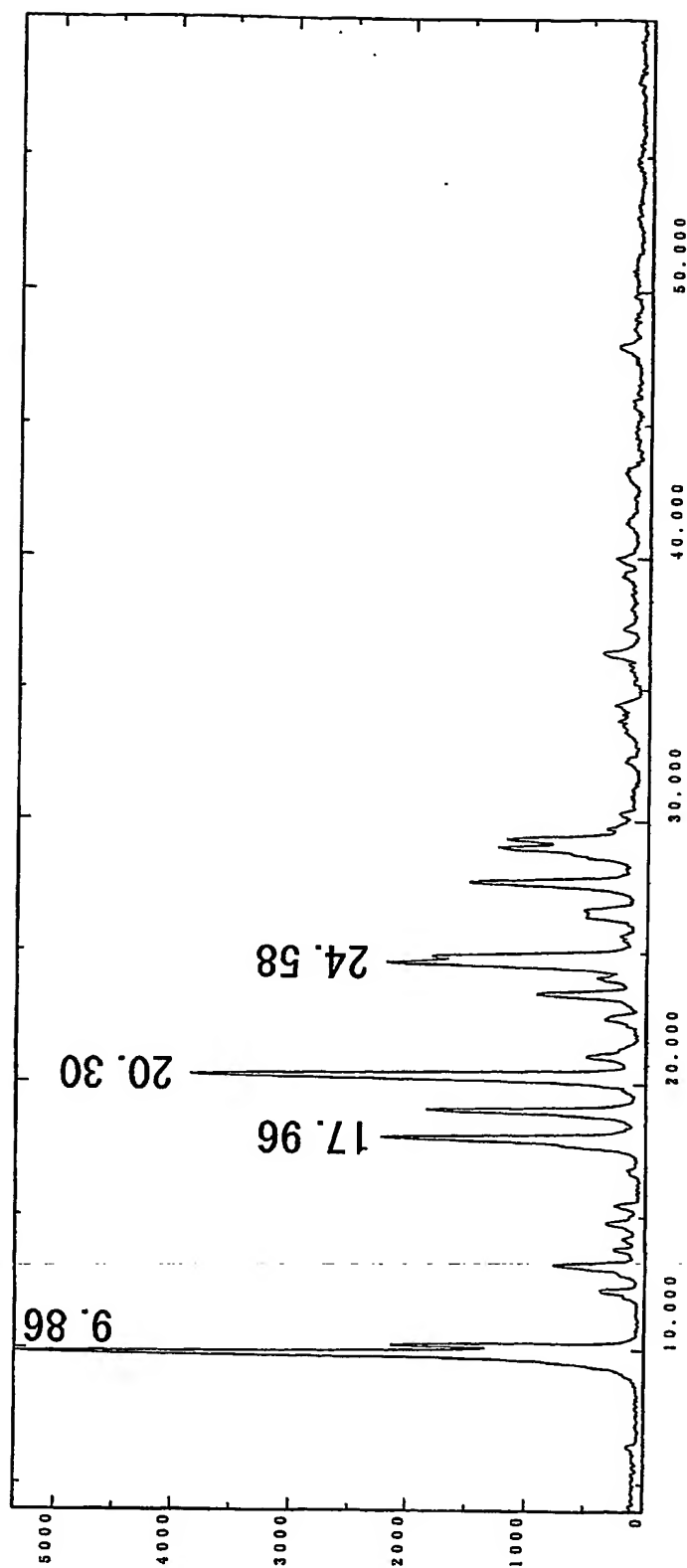
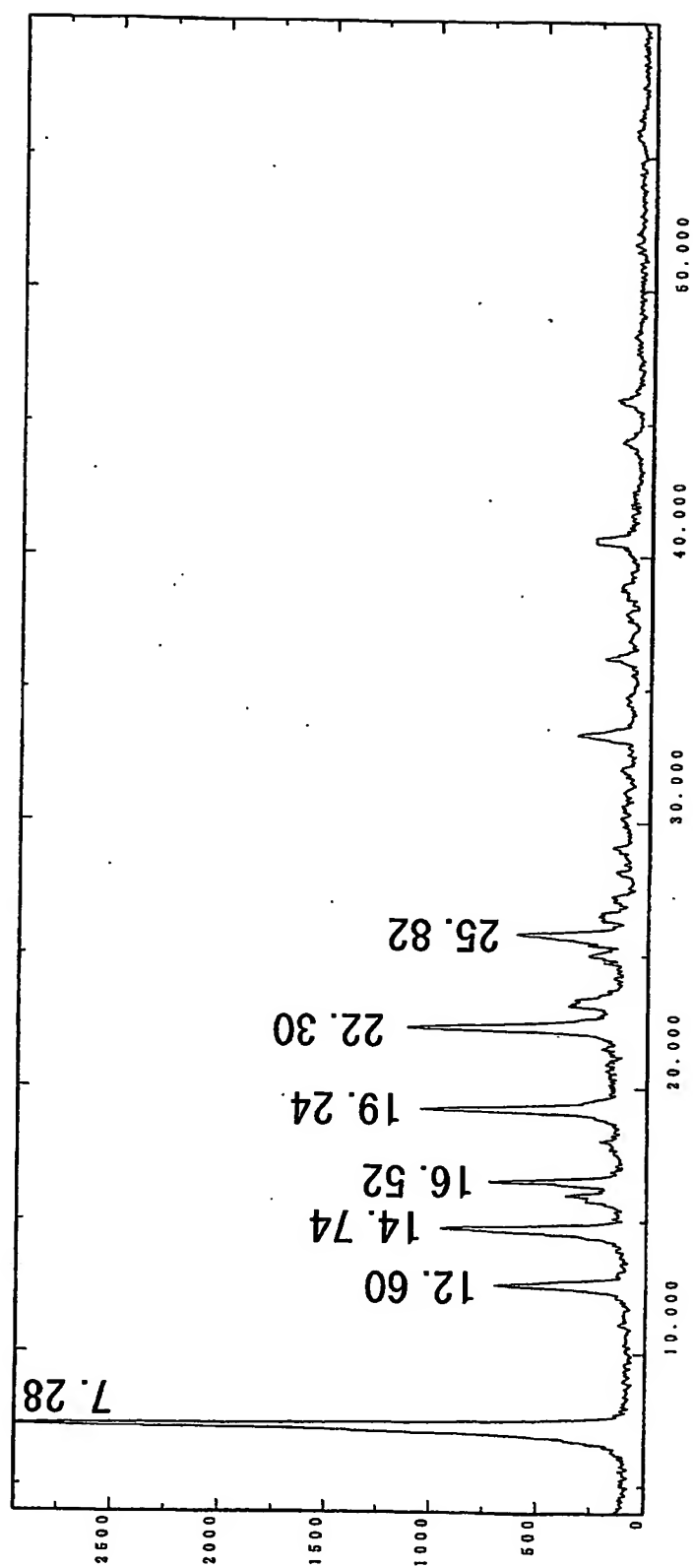


図1 図



第2図

差替え用紙(規則26)



第3図

(92規則) 紙用替差

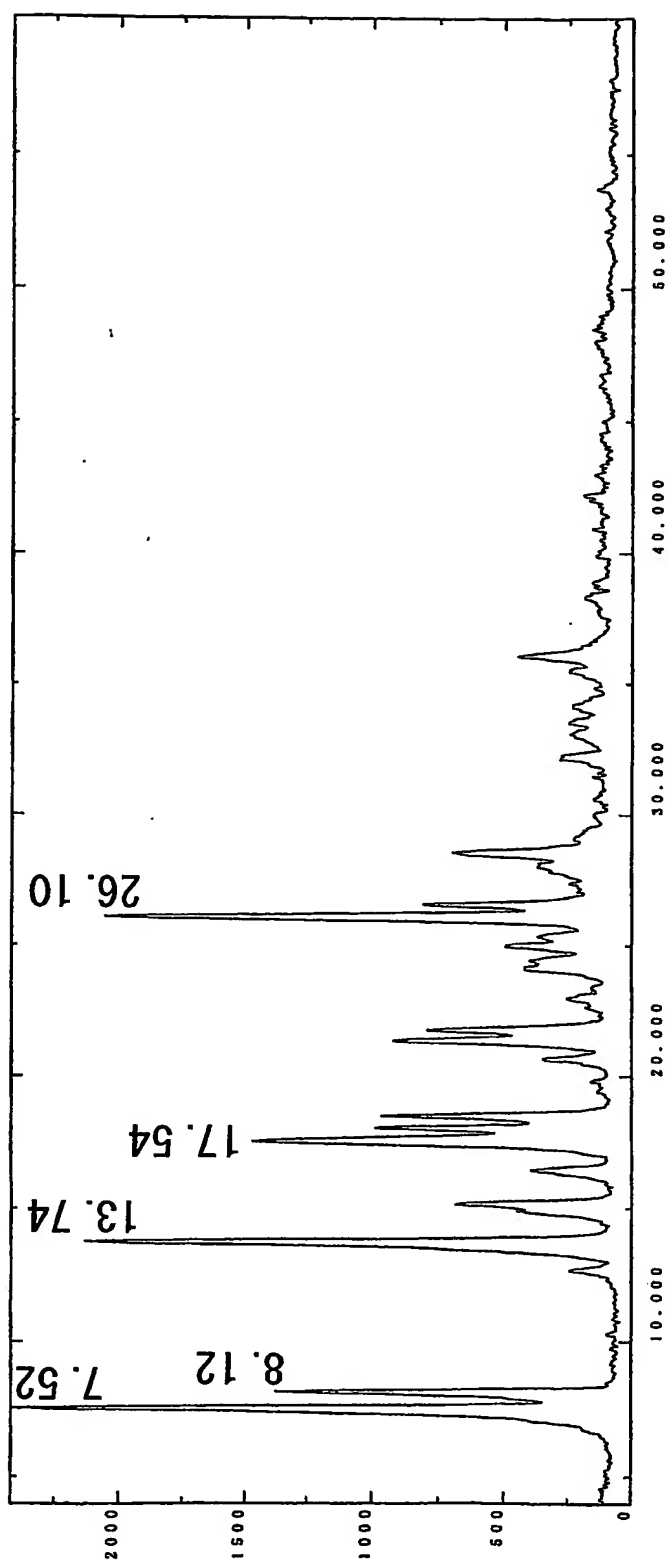


図4 第4

(規則26) 紙用 替差

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006216

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D513/04, B01D9/02//A61K31/496, A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D513/04, B01D9/02//A61K31/496

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	KANEMI, Kazuo et al., Chemical structure, physicochemical properties and stability of prulifloxacin, Iyakuhi Kenkyu, 20 January, 1997 (20.01.97), Vol.28, No.1, pages 1 to 11; page 4, 2.1 Kessho Takei no Ko	6 1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 August, 2004 (30.08.04)Date of mailing of the international search report
14 September, 2004 (14.09.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006216

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 1-294680 A (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), 28 November, 1989 (28.11.89), & EP 315828 A1 & EP 315828 B1 & JP 07051579 B4 & AT 74608 E & ES 2031569 T3 & ZA 8808186 A & AU 8824673 A1 & AU 608911 B2 & DK 8806163 A & DK 172077 B1 & CN 1033055 A & CN 1024194 B & FI 8805128 A & FI 88618 B & FI 88618 C & NO 8804958 A & NO 177934 B & NO 177934 C & CA 1316925 A1 & IL 88303 A1 & US 5086049 A	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D513/04, B01D9/02//A61K31/496, A61P31/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D513/04, B01D9/02//A61K31/496

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	KAKEMI, Kazuo et al., Chemical structure, physicochemical properties and stability of prulifloxacin, Iyakuin Kenkyu, 1997.01.20, Vol.28, No.1, p.1-11, 第4頁2. 1結晶多形の項参照	6 1-5
A	JP 1-294680 A(日本新薬株式会社)1989.11.28 & EP 315828 A1 & E P 315828 B1 & JP 07051579 B4 & AT 74608 E & ES 2031569 T3 & ZA 8808186 A & AU 8824673 A1 & AU 608911 B2 & DK 8806163 A & DK 172077 B1 & CN 1033055 A & CN 1024194 B & FI 8805128 A & FI 88618 B & FI 88618 C & NO 8804958 A & NO 177934 B & NO 177934 C & CA 1316925 A1 & IL 88303 A1 & US 5086049 A	1-6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.08.2004

国際調査報告の発送日

14.9.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

谷尾 忍

4 P

9550

電話番号 03-3581-1101 内線 3491